Insekter och rickettsier

RONNY LARSSON

Larsson, R.: Insekter och rickettsier. [Insects and rickettsiae.] – Ent. Tidskr. 99:71–84 (1978). Lund, Sweden 15 June 1978. ISSN 0013-886x.

Insects and some other arthropods are in many ways associated with rickettsiae. They could be engaged in a secondary way and solely act as vectors of some of the most severe diseases to man, like epidemic typhus, murine typhus and Rocky Mountain spotted fever. But they could also be the primary goal of infection or take part in mutualistic associations. This paper is dealing with arthropods, especially insects, and their associations with the rickettsial genera *Rickettsia, Rochalimea* and *Coxiella,* all containing potent human pathogens, and *Wolbachia, Symbiotes, Blattabacterium* and *Rickettsiella,* with arthropod symbionts or pathogens.

R. Larsson, Dept. of Zoology, University of Lund, S-223 62 Lund, Sweden.

Inledning

Ingen annan grupp av mikroorganismer är lika intimt sammankopplad med leddjur som rickettsier. De flesta av oss förknippar sannolikt dessa organismer i första hand med svåra epidemier, som i krigets fotspår tar tusentals människors liv. Emellertid fordrar dessa sjukdomar en vektor, ett leddjur som transporterar smittan till en lämplig mottagare, och utan klädlusens medverkan skulle inte människan drabbas av fläckfeber. Detta är en aspekt av sambandet leddjur – rickettsier: överföraren. En annan är, att det hos vissa insekter, t.ex. kackerlackor, förekommer en konstant koppling med rickettsier. Detta menar man är till gagn både för mikroorganism och insekt och man brukar benämna en sådan kombination symbios. Men leddjur kan också bli sjuka av rickettsier. Den klädlus som sprider fläcktyfus till människan går inte själv opåverkad ur bekantskapen – även vektorn insjuknar och dör. Andra rickettsier angriper enbart insekter och inom begränsade områden kan de framkalla massdöd. Mest känd är Lorsch-sjukan, som drabbar ollonborrlarver och i stor utsträckning är dödlig. Den upptäcktes för c:a trettio år sedan och fick namn efter den västtyska stad, där sjukdomen först observerades. Det är sällsynt att man i naturen hittar rickettsiesjukdomar hos andra leddjur än insekter.

Första gången rickettsier påvisades var 1910, då Howard Taylor Ricketts, professor vid universitetet i Chicago, studerade fläckfeberns spridning. 1909 hade den franske läkaren Charles Nicolle, som då var föreståndare för Pasteurinstitutet i Tunis, och hans medarbetare lyckats överföra den fruktade sjukdomen från sjuka människor till apor och marsvin. Året därpå kunde han visa, att förekomst av klädlöss hade samband med sjukdomens spridning. Det var vid studium av klädlöss från sjuka människor som Ricketts och E. v. Lanow Prowazek upptäckte dessa ytterst små mikroorganismer i lössens tarmkanal. Detta arbete visade sig vara riskfyllt och båda forskarna dog i fläcktyfus. Deras arbete fortsattes av da Rocha-Lima, som efter några år klart kunde visa, att det var denna mikroorganism från klädlusens tarmkanal, som var fläckfeberns orsak. Han gav den namnet *Rickettsia prowazekii,* 1916, till minne av kollegerna som dött i sjukdomen. Åtskilliga andra forskare skulle i framtiden drabbas av samma öde vid arbete med rickettsier. Sannolikt är ingen annan grupp av organismer i lika hög grad förknippad med gruppens utforskare som rickettsierna, där en ansenlig del av släktnamnen kommit att fungera som epitafier. Nicolles banbrytande undersökningar av fläcktyfusens spridning belönades 1928 med nobelpriset i medicin.

Några fakta om rickettsier

Rickettsierna är så små organismer, att endast de största formerna kan studeras med ett vanligt

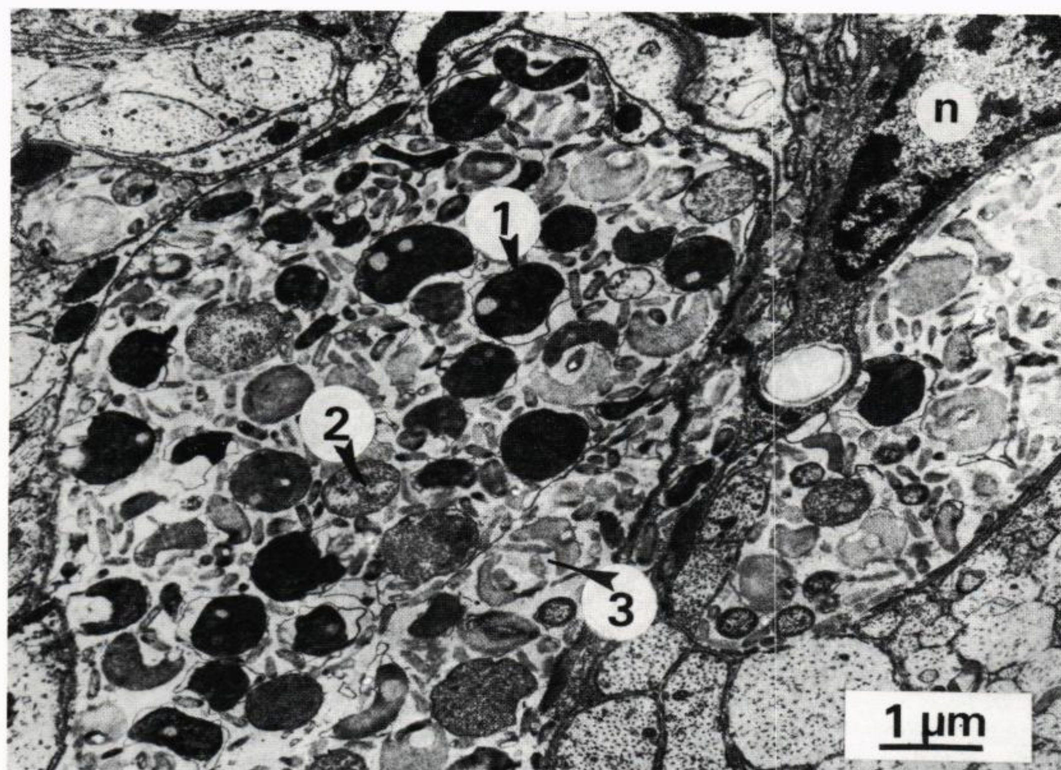


Fig. 1. Bukgangliekedja av nattsmyget *Lepisma saccharina* med två vakuoler fyllda av en rickettsie av släktet *Rickettsiella*. Siffra 1–3 markerar olika morfologiska typer av rickettsien, n = nervcellskärna.

Ventral nerve cord of the silver fish *Lepisma saccharina* with two vacuoles filled with a rickettsia of the genus *Rickettsiella*. Numbers 1–3 indicate different morphological types of rickettsiae, n = nucleus of a nerve cell. (Ultrathin section)

ljusmikroskop. Eftersom de uppvisar likheter både med virus och bakterier, har deras systematiska placering varit omtvistad, men i dag betonas i allmänhet släktskapen med bakterier. Längden varierar vanligen mellan 0,2 och 1 μm. De största rickettsierna, som man finner hos kackerlackor och vägglöss, kan nå en längd av 9 μm. De är runda eller stavlika till formen, men ytterst variabla. En och samma rickettsieart kan uppträda i ett helt spektrum av former (Fig. 1). Cellväggen är kraftig och innehåller, liksom hos bakterierna, muraminsyra. De kan färgas med grammetoden, som bygger på cellväggens kemiska egenskaper, och som inom bakteriologin användes för att karakterisera bakterier som grampositiva eller gramnegativa. Rickettsier, med något enstaka undantag, är gramnegativa, då de tar åt sig den röda komponenten i färgen. Cellväggen saknar flageller och de har ingen förmåga till egenrörelse. Förökning sker i allmänhet genom upprepad tvådelning (Fig. 2) och i samband med detta kan cellerna förekomma parvis eller i kedjor. Man har även påvisat mera komplicerade fortplantningsformer. I likhet med bakterier, men till skillnad mot virus, innehåller rickettsier både DNA och RNA, oftast i proportionerna 1:3. Man kan i cellerna iakttaga kärnsubstans, men detta kromatin innesluts ej av något membran. Trots att det förekommer enzymaktivitet och förmåga till egen ämnesomsättning, kan rickettsier endast utvecklas i levande celler. Undantag utgör *Rochalimea quintana* (Weyer 1968) och *Wolbachia melophagi,* som även kan växa extracellulärt. På laboratoriet

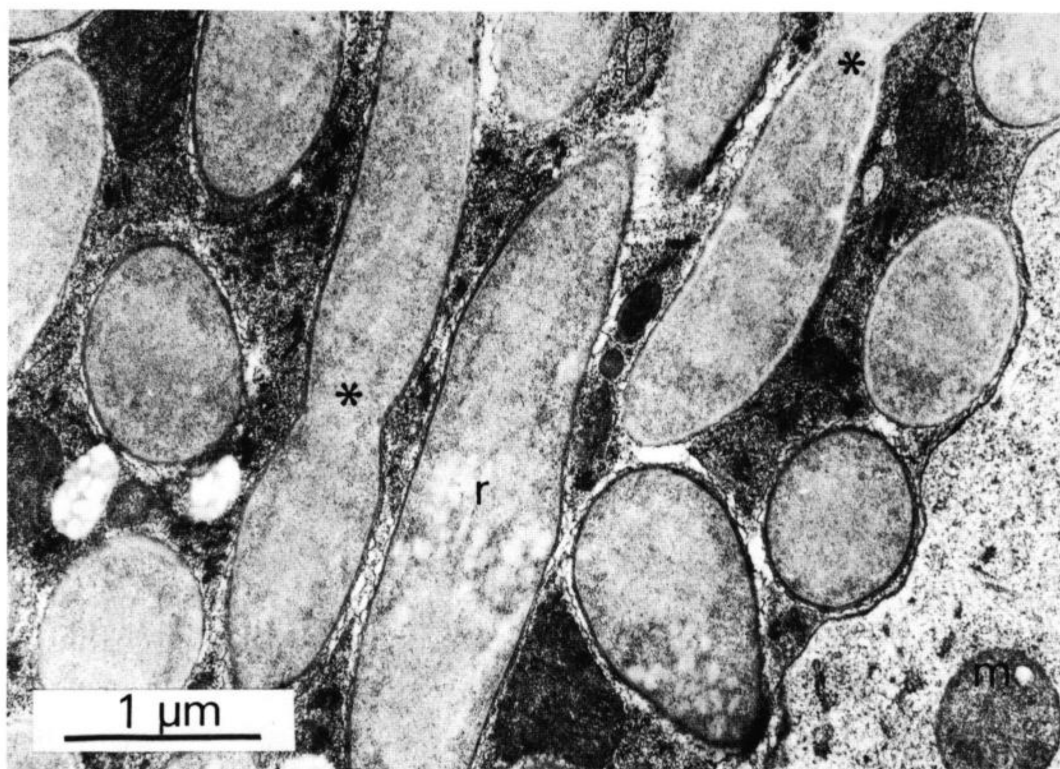


Fig. 2. Parti av mycetocyt från skogskackerlackan *Ectobius lapponicus* med delningsstadier (*) av rickettsien *Blattabacterium cuenoti* (r). m = mitokondrie i omgivande fettkropp.

Part of a mycetocyte from the dusky cockroach *Ectobius lapponicus* with dividing stages (*) of the rickettsia *Blattabacterium cuenoti* (r). m = mitochondrion in the surrounding fat body. (Ultrathin section)

odlas de vanligtvis i kycklingembryoner. Rickettsier är i allmänhet inte bundna till ett bestämt värddjur, utan man anser det t.o.m. vara karakteristiskt för gruppen, att de kan infektera ett brett urval av värdar. Genom att rickettsierna har egen ämnesomsättning, är de också känsliga för sulfapreparat och antibiotica, och därför kan infektioner relativt lätt hävas med sådana preparat. En mer detaljerad beskrivning av rickettsiernas biologi finner man hos Wisseman (1968).

I äldre tid byggdes artbeskrivningar enbart på cellernas morfologi och infektionens förekomst hos ett visst värddjur - man förutsatte i stor utsträckning att de var värdspecifika. Detta har medfört, att det finns talrika rickettsiearter beskrivna. När man sedan, med elektronmikroskopets hjälp, upptäckte att cellformen inom en och samma art var ytterst variabel, pleomorf, och då man med infektionsförsök kunnat konstatera låg värdspecificitet, har detta lett till, att artantalet reducerats kraftigt. Även grovsystematiken inom gruppen har varit omstridd. Det nu gängse systemet, enligt 8:e upplagan av Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (1974), vilket i sin tur bygger på ett förslag av Philip (1956), behandlar rickettsierna som en grupp av bakterier. Ordningen Rickettsiales indelas i tre familjer: Rickettsiaceae, Bartonellaceae och Anaplasmataceae. Det är i familjen Rickettsiaceae som vi finner både de svåra sjukdomsalstrarna hos människa och andra ryggradsdjur och patogener och symbionter hos leddjur. De båda övriga familjerna omfattar rickettsier, som lever som parasiter i röda blodkroppar

hos ryggradsdjur, även hos människan. Inom alla tre familjerna fungerar leddjur som vektorer, inom de båda sistnämnda speciellt bromsar och sandmyggor, släktet *Phlebotomus*. I fortsättningen kommer vi att begränsa oss till att behandla representanter för fam. Rickettsiaceae, eftersom vi här möter alla former av samband leddjur – rickettsier.

Människans rickettsiesjukdomar och deras vektorer

Över hela jorden, men alldeles särskilt i varmare trakter, kan människan drabbas av en mängd rickettsiesjukdomar. De flesta yttrar sig på ett ganska ensartat sätt och är svåra att skilja enbart på sjukdomsbilden. Utsträcker man betraktandet till att även omfatta geografisk utbredning, vektor, reservoar i naturen, och därtill lägger resultatet av serologiska undersökningar klarnar mönstret och ur kaos utvecklas något som liknar ett system. För den som önskar detaljerade upplysningar om den kliniska aspekten på rickettsioser hänvisas till en utförlig, men lättillgänglig avhandling av Zdrodovskii & Golinevich (1960). I det följande kommer vi att utgå från vektorerna och begränsa oss till de kulturhistoriskt mera intressanta sjukdomarna.

Klädlusen och krigets farsoter

Av alla människans rickettsiesjukdomar är den epidemiska fläckfebern den mest fruktade. Epidemierna uppträder i samband med krig, eller då ett lands befolkning av annan anledning är försvagad. Därför kan man finna sjukdomen under namn som krigstyfus, fängelsetyfus eller hungertyfus. Sjukdomen är känd sedan antiken och den förorsakade sannolikt epidemin i Aten 430 f.Kr. Under hungersnöden på 1400- och 1500-talet härjade den i stora delar av Syd- och Centraleuropa och den tidigaste säkra beskrivningen gjordes av Frascatorius 1546. Den följde i spåren av 1600-talets krigståg, inte minst efter det trettioåriga kriget. Under första världskriget rasade epidemierna, särskilt i Öststaterna. Man uppskattar, att under den ryska epidemin 1918–22 insjuknade 30 miljoner människor och tre miljoner dog. Det har påståtts, att fläckfeber under senare krig har haft större betydelse för de militära operationerna än någonsin generalerna. Under det senaste århundradet har Norden i stort sett varit förskonat från denna sjukdom. Den uppträdde dock sparsamt i Finland och Norge under andra världskriget. Den sista svenska epidemin inträffade 1874–75 med c:a 750 fall. Under sommaren 1945 förekom sjukdomen tillfälligt i vårt land, då omkring 400 fångar, som transporterats hit från tyska koncentrationsläger, insjuknade. Bortsett från Europa och USA, där sjukdomen i dag är utrotad, förekommer den i kalla klimat över hela världen, med epidemier under vinterhalvåret (Henschen 1962; Horsfall & Tamm 1965).

Sjukdomen påminner om mässling och börjar så abrupt, att patienten i allmänhet på klockslaget kan ange insjuknandet. Efter en inkubationstid av 9–14 dagar uppträder allmänna sjukdomssymptom som frossa, feber, hosta och huvudvärk. Efter ytterligare 3–6 dagar börjar 2–4 mm stora blekröda fläckar visa sig, först på bröst och skuldror, men senare utspridda över stora delar av kroppen (Fig. 3). Ungefär 10 % av de som insjuknar får aldrig fläckar. Rickettsierna angriper blodkärlens endotel, som svullnar och brister, och fläckarna förorsakas av lokala hudblödningar. Efter ungefär två veckor leder sjukdomen antingen till tillfrisknande eller död. Dödligheten, som varierar från några få till ungefär 60 %, förorsakas i allmänhet av lunginflammation, inflammationer i nervsystemet, eller skador på hjärta och kärlsystem. Genomliden sjukdom medför livslång immunitet.

Som Nicolle visade, sprids sjukdomen med klädlusen, *Pediculus humanus humanus*. Denna underart av människolusen skiljer sig inte mycket från den andra underarten, huvudlusen, utom att den i allmänhet är 10–20 % större och den kan bli upp till 4,5 mm lång (Fig. 4). I vårt land är den ytterst sällsynt, men under krig och andra tillfällen, då människan har svårt att upprätthålla en tillfredsställande hygien, sprids den snabbt. Den lever endast på den klädförsedda delen av kroppen och äggen fästes vid underkläderna. Efter c:a 8 dagar kläcks de och på två veckor genomgår ungarna tre hudömsningar och blir könsmogna. Klädlössen är sällskapliga och förekommer gärna i små grupper. Man har funnit att de attraheras av varandras dofter. Det är mycket sällsynt, att en angripen människa har mer än något tiotal löss. Klädlusen får i sig *Rickettsia prowazekii* då den suger blod från en sjuk människa. Den suger 4–6 blodmål per dag och alla utveck-



Fig. 3. Flertalet rickettsioser yttrar sig tämligen likartat. Bilden visar hudreaktionen vid marseillefeber, förorsakad av *Rickettsia conori,* men kunde lika gärna illustrerat ett flertal andra rickettsiesjukdomar.

Most rickettsioses appear in a similar way. The picture shows the cutaneous rash of Marseilles fever, caused by *Rickettsia conori,* but could as well illustrate some other types of rickettsioses. (Courtesy Department of Infectious Diseases, University of Lund)

lingsstadier är känsliga. Efter 3–5 dagar har lusens tarm blivit infekterad, och detta är den enda vävnad i lusen som angrips. Rickettsierna förökar sig i tarmväggen, där cellerna svullnar och brister, varefter rickettsierna förs ut med lusens exkrementer. Dessa avges i samband med att lusen sticker. Eftersom lusstynget förorsakar klåda, gnider den stuckne sig, varvid exkrementer gnuggas in i såret och på detta sätt kommer rickettsierna in i människans blodomlopp. Rickettsierna förökas ej i lusens salivkörtlar och sprids därför inte genom sticket. Man kan däremot infekteras genom att rickettsier från torra lusexkrementer virvlas upp som damm, varefter de med inandningsluften kommer in i lungorna. Detta har vid djurförsök visat sig vara en effektiv infektionsmetod.

Lusen trivs med den temperatur som råder vid den friska människans kroppsyta. Då febern stiger, ger den sig iväg till en behagligare plats och för då smittämnet med sig. En infekterad lus dör inom 7–10 dagar, medan en frisk vuxen lus normalt lever en månad. Sjukdomen är alltså även skadlig för lusen. Man har inte kunnat konstatera att infektionen överföres transovariellt, från hona till avkomma via ovariet. Människan är naturens enda reservoar för fläcktyfus. Därför kan man komma till rätta med epidemier genom en snabb och effektiv avlusning. Det uppges, att under epidemin i Neapel 1943, avlusades på en månads tid 1,3 miljoner människor, varefter epidemin hejdades på tre veckor.

Klädlusen kan under motsvarande betingelser även överföra en annan rickettsie, *Rochalimea quintana*. Sjukdomen, som kallas skyttegravsfeber eller femdagarsfeber, tycks ursprungligen ha

kommit från Ryssland. Man räknar med att en miljon soldater insjuknade i denna under första världskriget och även under andra världskriget härjade den vid tyska fronten. Sjukdomen kommer akut efter 14–30 dagar, med feber, frossa, huvudvärk och utslag. Febern återkommer i perioder med ungefär fem dygns mellanrum. Normalt är sjukdomen ej dödlig och efter 5–6 veckor är patienten frisk. Klädlusen upptar och sprider smittan på samma sätt som vid fläcktyfus, men rickettsien utvecklas extracellulärt i lustarmen. Någon transovariell överföring förekommer ej och rickettsien förkortar heller inte lusens liv. En infekterad klädlus sprider sjukdomen under hela livet.

Loppor och gnagarfläckfeber

Många rickettsiesjukdomar kan leva kvar, genom att gnagare fungerar som reservoarer mellan epidemierna. Från råttor till människa överföres regelbundet en infektionssjukdom, som endast med svårighet kan skiljas från epidemisk fläckfeber. Det är den endemiska eller murina fläckfebern, som uppträder under sommar och höst. Den finns över hela världen där råttor är vanliga och saknas egentligen endast i Västeuropa. Endemisk fläckfeber är en akut, men mild sjukdom, som efter 6–14 dagars inkubationstid yttrar sig som feber, huvudvärk och hudfläckar. Personer i alla åldrar är känsliga, men för den som är yngre än 50 år är sjukdomen knappast dödlig. Mikroben, *Rickettsia typhi* sprids i första hand med den tropiska råttloppan, pestloppan, *Xenopsylla cheopis* (Fig. 4), men även människoloppan *Pulex irritans* och råttlusen, *Polyplax spinulosa,* kan fungera som vektorer. Trots att rickettsierna förökar sig kraftigt i mittarmsepitelet hos pestloppan, har den uppenbarligen inget större obehag av infektionen (Ito et al. 1975). Livslängden förkortas ej och loppan sprider infektionen med sina fäkalier under hela livet. Rickettsierna överföres inte transovariellt. Loppan stannar länge på sin värd, och då den kan leva i flera månader, kan den under lång tid effektivt sprida sjukdomen.

Fästingburna rickettsioser

Klippiga bergens fläckfeber, som för första gången observerades 1899, anses vara en av de besvärligaste fläckfebrarna, med upp till 5% dödlighet efter terapi. Sjukdomen är utbredd både i Nord- och Sydamerika. I USA inträffar inemot 500 fall per år. Ursprungligen ansåg man att sjukdomen, som uppträder under sen vår och tidig sommar, förorsakades av att den som insjuknat druckit smältvatten. Snart klargjordes det emellertid, att orsaken är en rickettsie, *Rickettsia rickettsii,* och att fästingar, särskilt *Dermacentor andersonii* (Fig. 5) fungerar som vektorer. Efter en inkubationstid av 3–12 dagar startar sjukdomen mycket abrupt med svår huvudvärk, frosskakningar, illamående, feber och smärtor. Från fjärde dagen uppträder 2–6 mm stora, oregelbundna utslag, först på händer och

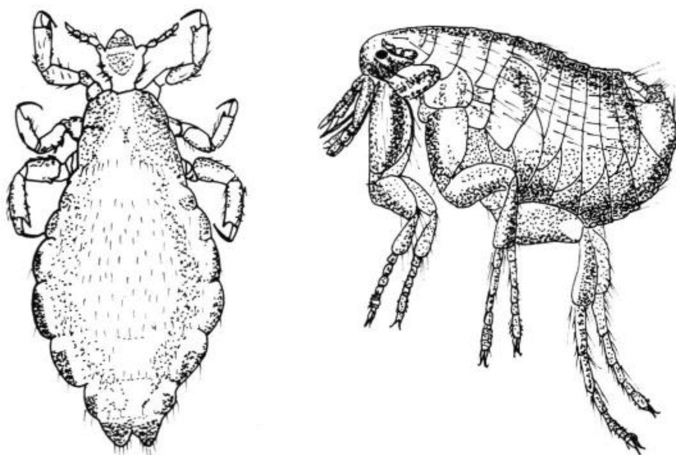


Fig. 4. Klädlusen, *Pediculus humanus humanus,* och pestloppan, *Xenopsylla cheopis.*

The body louse, *Pediculus humanus humanus,* and the rat flea, *Xenopsylla cheopis.* (Redrawn after Ferris from Busvine, 1951, and after Waterston from Imms, 1957.)

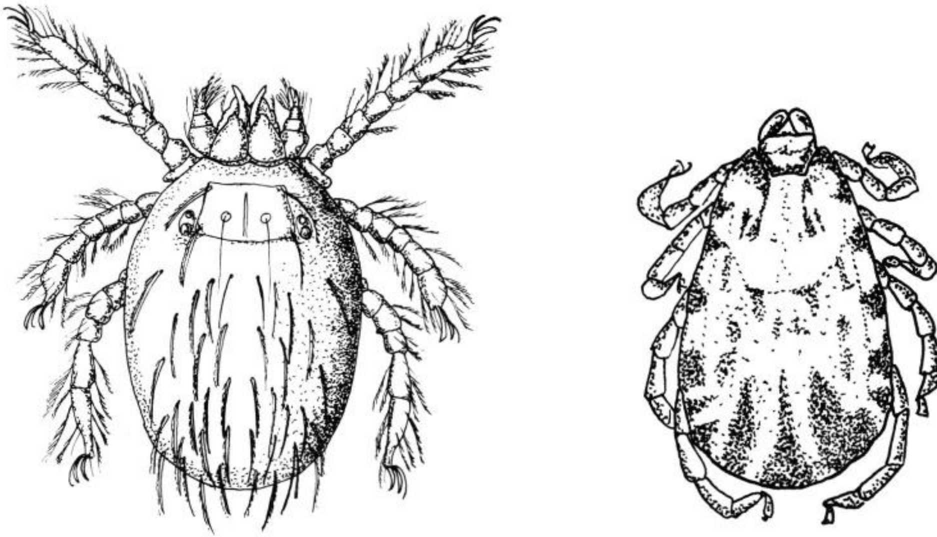


Fig. 5. En larv av kvalstret *Leptotrombidium akamushi* och fästingen *Dermacentor andersonii.*

A larva of the mite *Leptotrombidium akamushi* and the spotted fever tick *Dermacentor andersonii.* (Redrawn after Hirst from Patton & Evans, 1929, and after Chandler from Riley & Johannsen, 1932)

fötter, men dessa kan under loppet av ett dygn sprida sig till stora delar av kroppen. Ofta förekommer det, att de flyter samman till stora röda fläckar. Reservoar för rickettsien är gnagare, får och hundar. Fästingen måste sitta kvar i flera timmar, för att överföra smittan. Infektionen kan även förorskas av att sår förorenats med fästingens exkrementer. Fästinghonan kan överföra rickettsier till sin avkomma transovariellt, och hanen kan överföra dem till honan under kopulationen. Försök har visat, att infekterade *Dermacentor*-honor lever kortare tid och lägger färre ägg än friska. Dessutom utvecklas en lägre procent av sådana ägg (Burgdorfer & Brinton 1975). En annan rickettsie, *R. canada,* som framför allt sprids med fästingen *Haemaphysalis leporis-palustris,* förorsakar i Nordamerika en sjukdom, som inte kan skiljas från Klippiga bergens fläckfeber.

Dermacentor andersonii sprider även Q-feberns rickettsie, *Coxiella burnetii.* Den första epidemin inträffade 1935 bland slakteriarbetare i Brisbane i Australien och ungefär samtidigt upptäcktes sjukdomen i västra USA. Genom andra världskriget spreds den till Asien och Europa, där den 1943–44 härjade i medelhavsområdet. I dag förekommer sjukdomen i mer än 50 länder över hela jorden. Belgien, Irland och Norden har hittills undgått sjukdomen. Reservoar är i första hand råttor, kaniner och andra gnagare, men då den har ett mycket brett värdspektrum, som omfattar minst ett 40-tal arter, kan även tamdjur, som häst, ko, get, får, svin och hund fungera på detta sätt. Rickettsien har även påträffats hos ett 10-tal fåglar, däribland ankor, höns och duvor. Detta är i första hand en boskapssjukdom, som förutom av fästingar, även kan spridas med löss och flugor, men som till allra största delen överföres direkt mellan boskap, eller mellan boskap och människa, utan någon vektor. Rickettsierna utsöndras i stora mängder med mjölk och andra exkretionsprodukter, och i luften kring sjuka djur finns små rickettsiehaltiga vätskedroppar. Andas man in sådana infekteras lungvävnaden, och den knappa procent av alla infekterade som inte klarar sjukdomen dör av lunginflammation. Sjukdomen kännetecknas av en allmän sjukdomskänsla och någon hudreaktion förekommer ej.

Tsutsugamushi – det röda kvalstrets sjukdom

I Ostasien, från 40° norr till 20° söder om ekvatorn, förekommer den japanska flodfebern.

Sjukdomen har varit känd under mycket lång tid. På 300-t f.Kr. gick den i Kina under namnet "sha-shi" – "sjukdomen som orsakas av små röda insekters bett". Japanen Hashimoto gav 1810 en grundlig beskrivning av infektionen, varvid han använde det folkliga namnet "tsutsugamushi" "kvalstersjukan", vilket nu allmänt är förknippat med sjukdomen. Den har i viss mån fått en prägel av yrkessjukdom, då särskilt arbetare vid floderna angrips. Under andra världskriget inträffade mer än 18 000 fall bland de allierades soldater och det var först då som man blev varse sjukdomens vida utbredning i Sydostasien och Stilla Havsområdet.

Leptotrombidium akamushi och andra kvalster sprider sjukdomen, som förorsakas av *Rickettsia tsutsugamushi*. Råttor, möss och andra gnagare fungerar som reservoar. Det är bara i det sexbenta larvstadiet (Fig. 5) som kvalstret uppsöker ett ryggradsdjur, för att inta ett enda vävnadsmål. Efter detta vandrar det tillbaka till marken, där det i stillhet tillbringar resten av livet. Infekteras kvalsterlarven genom blodmålet förs smittan vidare från hona till avkomma. Eftersom kvalstret endast suger blod en gång, är det enbart ungar som ärvt sjukdomen, som smittar människan.

I de flesta länder uppträder sjukdomen under en begränsad del av året, korrelerad med kvalsterlarvernas kläckning. I Japan är det en sommarsjukdom, i Indien och Burma inträffar fallen under den 6 månader långa monsuntiden. Efter en inkubationstid av 6–21 dagar uppträder ett sår med svart sårskorpa på bettstället, och den sjuke får frossa, feber och huvudvärk. Efter ytterligare en vecka kommer de första röda fläckarna, som sprider sig från bålen till armar och ben. Rickettsien uppträder i olika stammar och dödligheten varierar inom olika geografiska områden från 1–60 %. Genomliden sjukdom medför inte immunitet mot andra stammar av samma rickettsie.

Insekternas speciella rickettsier

Inom tribus Wolbachieae sammanfattas de fyra släkten av familj Rickettsiaceae, som praktiskt taget enbart förekommer hos insekter, och som normalt inte förekommer hos ryggradsdjur. Dessa släkten är: *Wolbachia, Symbiotes, Blattabacterium* och *Rickettsiella*. De tre första omfattar rickettsier, som vanligtvis inte skadar värden, utan i stället kan fungera som symbionter. *Rickettsiella*-arterna däremot är egentliga patogener.

Wolbachia – begränsar myggornas fruktsamhet?

Till släktet *Wolbachia* förs de rundade eller stavlika rickettsier, 0,2–1,3 μm långa, som finns i ovarier och testiklar av stickmyggan *Culex pipiens*. Arten, som benämnes *W. pipientis*, observerades ursprungligen i material från Nordamerika och Kina, men den tycks finnas överallt inom myggans mycket vidsträckta utbredning. Den finns även i vårt land, både hos *C. pipiens* (Fig. 6) och *C. torrentium*.

Rickettsieliknande organismer i gonader av *Culex pipiens* observerades för första gången 1924 (Hertig & Wolbach 1924). 12 år senare kunde Hertig fastställa, att det verkligen rörde sig om en rickettsie, och han beskrev arten *W. pipientis* (1936). Vid ungefär samma tid observerade man, att myggor från skilda områden som parades med varandra inte gav upphov till avkomma (Marshall 1938). Honan fick bevisligen ta emot spermier från hanen, eftersom det fanns spermier i spermathekan, men äggen utvecklades vanligtvis inte. Laven (1951) studerade korsningsförmågan hos representanter för familj Culicidae, och han ansåg att den uteblivna befruktningen berodde på ärftliga egenskaper, som han betecknade cytoplasmatisk inkompatibilitet. Vid en undersökning av spermiernas betydelse vid sådana misslyckade, inkompatibla, korsningar upptäckte Yen och Barr (1971) att ägg av *C. pipiens* innehöll stora mängder rickettsier, och de började fundera över om detta möjligen kunde ha något samband med misslyckandet. Genom korsningsförsök kunde de konstatera, att faktorn som förorsakade den misslyckade befruktningen inte var bunden till kromosomerna, utan förekom i cytoplasman och överfördes transovariellt. Genom att behandla ett antal myggstammar med antibiotika befriades dessa från rickettsierna. Om en sådan rickettsiefri hane parades med en normal hona med rickettsier erhölls avkomma, liksom då en rickettsiefri hane parades med en rickettsiefri hona. Parades en rickettsiefri hona med en hane med rickettsier, erhölls däremot ingen avkomma. Det finns skäl att misstänka att varje myggstam har sin egen speciella stam av rickettsier, och att antigena egenskaper hos dessa avgör i vad mån spermien är passande

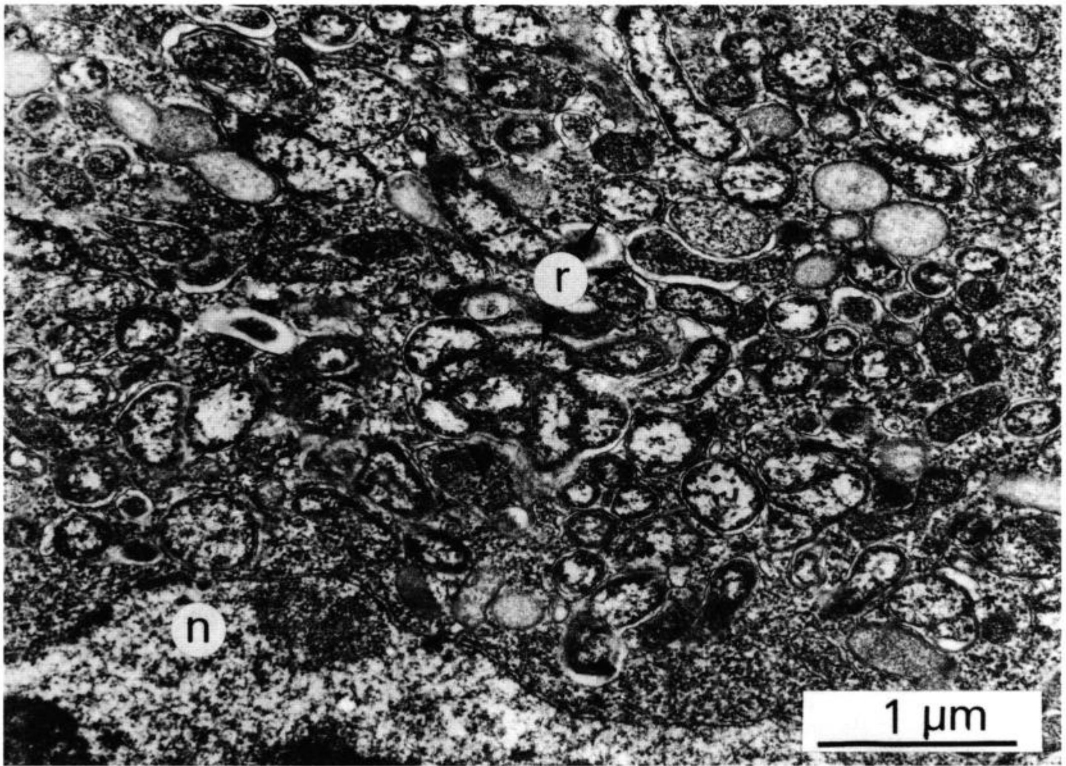


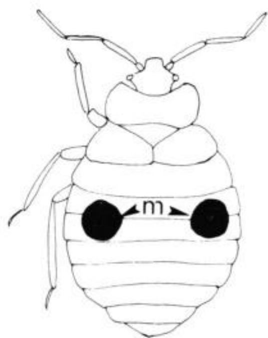
Fig. 6. Rickettsien *Wolbachia pipientis* (r) i en äggcell av stickmyggan *Culex pipiens*, n = äggcellens kärna.
The rickettsia *Wolbachia pipientis* (r) in an egg cell of the mosquito *Culex pipiens*, n = nucleus of the oocyte. (Ultrathin section)

eller ej. Elektronmikroskopiska undersökningar har visat, att vissa spermier i misslyckade befruktningar har ett klart parti vid huvudet. Om detta är ett resultat av en immunoreaktion, och därför har samband med den uteblivna befruktningen, eller är en defekt som uppkommit då materialet fixerades för undersökningen, har ännu ej med säkerhet kunnat avgöras (Yen & Barr 1973; Yen 1975). Motsvarande inkompatibilitet förekommer hos en mygga av *Aedes scutellaris* – gruppen, där man ännu ej klart har utrett arttillhörighet. Även hos denna mygga förekommer en *Wolbachia,* enligt uppgift en ny och obeskriven art, och förekomst av rickettsier hos hanen har samma inverkan på befruktningens resultat som hos *C. pipiens*.

Släktet *Wolbachia* omfattar ytterligare två arter. Hos fårlusflugan, *Melophagus ovinus,* förekommer *W. melophagi*. Den avviker från andra rickettsier, genom att utvecklas helt extracellulärt. Man finner dessa korta, mångformiga stavar i täta rader riktade vinkelrätt ut från tarmepitelet hos praktiskt taget alla fårlusflugor. Man har aldrig kunnat konstatera att de gör någon skada, varken på flugan eller fåret. *W. persica* förekommer i malphighiska kärl och könsorgan hos fästingar av släktet *Argas*. Inte heller här har någon skada kunnat konstateras.

Symbiotes – vägglössens rickettsie

Hos den vanliga vägglusen, *Cimex lectularius,* finns *Symbiotes lectularius,* en rickettsie som även förekommer hos svalornas vägglus, *Oeciacus hirundinis,* och ett flertal andra arter. Hos dessa insekter är rickettsierna samlade i vita, glänsande mycetomer, pariga organ uppbyggda av jätteceller med vardera 3–5 kromatinrika kär-



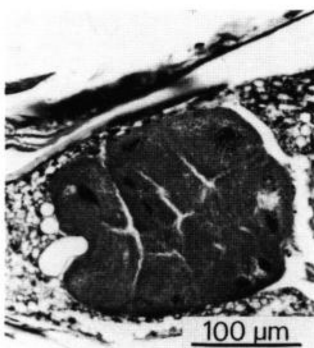


Fig. 7. Vägglusen, *Cimex lectularius*, med schematiskt inritade mycetomer (m), samt tvärsnitt genom en mycetom.

The bedbug, *Cimex lectularius*, with a schematic drawing of the mycetoms (m), and a section through a mycetome. (Transverse section 10 μm, Whipf's polychromatic stain)

nor (Fig. 7). Detta är specialorgan för att härbärgera mikroorganismer, och cellernas cytoplasma för fullpackad med rickettsier. Hos vägglusen ligger mycetomerna i bakkroppens tredje segment, hos hanarna i omedelbar anslutning till testiklarna och fästade vid sädesledarna. Rickettsierna är hos unga djur rundade, 0,2–0,5 μm, hos äldre långsträckta, trådlika, 3,0–8,0 μm. Oavsett storlek är rickettsierna starkt pleomorfa. Dessa mikroorganismer kan vandra från mycetomerna ut i andra vävnader, och honan överför dem till embryot transovariellt. Man vet praktiskt taget ingenting om de fysiologiska och biokemiska egenskaperna hos denna rickettsie, och därför kan det inte med säkerhet avgöras, om vi här har ett exempel på symbios. Hos vägglusen har även påträffats andra rickettsieliknande mikroorganismer.

Blattabacterium – befrämjar kackerlackornas tillväxt

I snart hundra år har man känt till, att det i fettkroppen hos kackerlackor finns stavlika bildningar. De upptäcktes av Blochmann 1887, då han undersökte den tyska kackerlackan, *Blatella germanica*. Senare visade det sig, att sådana s.k. Blochmannkroppar även fanns hos andra kackerlackor. Trots att dessa stavar påminde om mikroorganismer, var man länge tvekande inför deras rätta natur. *Blattabacterium cuenoti*, som mikroorganismen kallas, placeras i dag bland rickettsierna, och så vitt man vet förekommer den hos alla kackerlackor. Även vår svenska skogskackerlacka, *Ectobius lapponicus*, har dessa rickettsier.

Formen hos rickettsierna varierar, men normalt är de stavlika, 1,5–9,0 μm långa (Fig. 2). I motsats till andra rickettsier är de grampositiva, dvs. färgas av den violetta komponenten vid gramfärgning. *Blattabacterium* förekommer i speciella celler, mycetocyter, i bakkroppens fettkropp. Antalet mycetocyter och deras inbördes arrangemang varierar hos olika arter av kackerlackor. I allmänhet ligger mycetocyterna utspridda i fettkroppsloberna (Fig. 8), men hos några arter förekommer de i distinkta rader. Den orientaliska kackerlackan *Blatta orientalis*, har en rad mycetocyter i fettkroppsloberna, *Nauphoeta* har två och den tyska kackerlackan har tre till fyra.

Rickettsierna överföras från hona till avkomma via ägget, och de kortare formerna av rickettsier finner man hos honan utanför mycetocyterna, i konnektivvävnaden kring ovariolerna. Man har i detalj, hos flera arter av kackerlackor, kunnat studera hur överföringen går till och hur embryots mycetocyter anläggs. Rickettsierna glider in mellan follikelepitelcellerna hos honan, och lägger sig i anslutning till äggcellerna, så att dessa på ytan kommer att omges av ett rickettsielager. Då äggcellen nästan är färdigbildad, tar den upp rickettsierna, som i allmänhet lägger sig som en ring eller skiva i vardera ändan av ägget, eller också fördelar de sig som ett jämt, tunt lager under äggets yta (Fig. 9). Rickettsierna grupperar sig sedan tillfälligt kring gulekärnor och först då embryots utveckling nått det stadium att tarmen bildats, upptas de av speciella celler i den nybildade fettkroppen. Mycetocyterna sjunker sedan djupare in i fettkroppsloberna (Buchner 1965).

De biokemiska egenskaperna hos *Blattabacterium cuenoti* är väl undersökta, och man vet

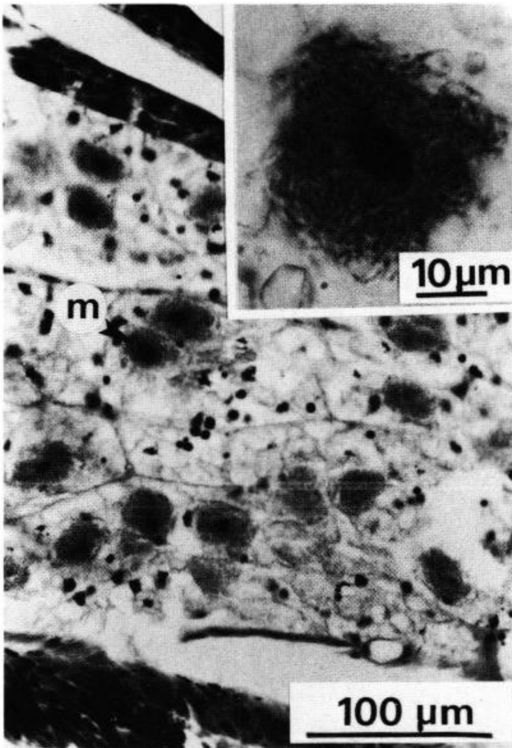


Fig. 8. Snitt genom fettkropp av kackerlackan *Byrsotria fumigata* (m = mycetocyt). Infälld detalj av mycetocyt visar celler av rickettsien *Blattabacterium cuenoti*.

Section through the fat body of the cockroach *Byrsotria fumigata* (m = mycetocyte). Inserted detail of a mycetocyte shows the rickettsia *Blattabacterium cuenoti*. (Transverse section 10 µm, Heidenhain's iron hematoxylin)



Fig. 9. Snitt genom ett ägganlag i ovariet av kackerlackan *Blaberus craniifer;* pil markerar rickettsielagret.

Section through an oocyte in the ovarium of the cockroach *Blaberus craniifer;* arrow indicates the rickettsial layer (*Blattabacterium cuenoti*). (Sagittal section 5 µm, Giemsa stain)

ganska mycket om deras speciella krav. Antalet symbionter som överföres till embryot har visat sig vara beroende av moderns diet. Små mängder mangan, zink och omättade fettsyror medför att endast en ringa del symbionter överföres, och samma effekt har stora mängder kalcium och urinämne. Tillsatser av antibiotika till kackerlackornas diet hämmar symbionttillväxten. Sambandet mellan kackerlackor och *Blattabacterium* är regelrätt symbios. Rickettsierna är nödvändiga för normal tillväxt, normal utfärgning av kutikulan och för äggets vitalitet (Brooks 1970).

Rickettsiella – blåsjuka och kristaller

Släktet *Rickettsiella* har beskrivits under åtminstone 8 olika namn, och det har med tiden kommit att omfatta ett flertal arter. Dessa artbeskrivningar bygger på morfologiska egenskaper, och man förutsätter värdspecificitet. Det har emellertid visat sig, i de fall man haft möjlighet att testa detta, att dessa rickettsier inte är specifika för sin ursprungliga värd, och de är genomgående kraftigt pleomorfa (Fig. 1). Därför är flertalet artbeskrivningar mycket tvivelaktiga. Åttonde upplagan av Bergey's Manual (1974) er-

känner enbart arten *R. popilliae,* men det är knappat sannolikt, att detta skulle vara den enda. Utan biokemiska och immunologiska undersökningar finns föga grundval för artbeskrivning, och den framtida forskningen får, med hjälp av denna typ av metoder, utreda artförhållandet bland dessa besvärliga organismer.

Detta släkte omfattar gramnegativa, morfologiskt variabla stavar, med en längd understigande 1 μm. Karakteristiskt är vidare, att dessa framkallar sjukdom hos värddjuret. De utvecklas huvudsakligen i cytoplasma (Fig. 10), men i enstaka fall, som bl.a. har observerats hos kvalster, kan även kärnan angripas. I samband med infektioner uppträder kristaller av storleken 1–3 μm. Från början trodde man, att de bildades i värdens vävnader till följd av störningar i ämnesomsättningen, men sedan har det klart visats, att kristallerna bildas inuti de större formerna av rickettsier (Huger 1962). I äldre litteratur möter man kristaller och rickettsiehärdar under beteckningen NR-kroppar. Detta hänger samman med att dessa färgas av neutralrött, ett ämne som man i äldre tid gärna tillsatte dissektionsvätskan, för att lättare kunna se inre strukturer.

Rickettsiella popilliae angriper i första hand larver av bladhorningar, men flertalet rickettsier som beskrivits från jordlöpare, gräshoppor, harkrankar, fjädermyggor och många andra insekter, är med största sannolikhet samma art. Även en gråsugga, *Armadillidium vulgare,* har rapporterats vara känslig för denna rickettsie. Sjukdomen har i detalj studerats hos bladhorningslarver, både vid spontana uppträdanden i naturen och i talrika laboratorieförsök. Rickettsierna, som i storlek varierar mellan 0,2–0,6 μm, upptas genom födan. Infektionen fortskrider mycket långsamt. Först efter 2–3 månader uppträder synliga tecken på sjukdom, och vanligen dör bladhorningslarverna efter 4–6 månader. Via tarmens epitel sprider sig infektionen till fettkroppen, och det är i denna vävnad man normalt hittar de starkaste angreppen. Rickettsierna utvecklas i vakuoler i cytoplasman. Om ett stycke levande, infekterad vävnad studeras under faskontrastmikroskop, kan man se hur de rickettsiefyllda blåsorna flimrar, därför att rickettsierna ständigt rör sig under inverkan av den brownska molekylarrörelsen. Då infektionen fortskrider sprängs infekterade fettkroppsceller, och de frigjorda rickettsierna förs med blodet till flertalet organ, så att infektionen på sikt kommer att omfatta samtliga vävnader. Hos bladhorningslarver kan man då observera, hur de i friskt tillstånd nästan halvgenomskinliga larverna vid avancerad infektion vitfärgas, då cellerna fylls med rickettsier. Då kan man även märka, hur de tätt packade rickettsierna, genom gittereffekt, ger larven det iriserande blåa skimmer, som gett infektionen namnet blåsjuka. Man har även observerat, att infekterade larver beter sig annorlunda än friska. Då temperaturen sjunker söker sig en frisk larv längre ner i marken, medan en sjuk däremot börjar krypa mot ytan.



Fig. 10. Bukgangliekedja av nattsmyget *Lepisma saccharina,* med vakuoler fyllda av en rickettsie av släktet *Rickettsiella* (r). Infälld detalj visar tidigt stadium av infektion.

Part of the ventral nerve cord of the silver fish *Lepisma saccharina,* with vacuoles filled with a *Rickettsiella* species (r). Inserted detail shows an early stage of infection. (Sagittal section 10 μm, Heidenhain's iron hematoxylin)

Man har vid laboratorieförsök testat *R. popilliae* på ryggradsdjur, varvid det visat sig, att möss och kaniner kan infekteras om rickettsien tillföres via lungorna. Med tanke på att i framtiden använda rickettsier som bekämpningsmedel, är detta betänkligt. I trakterna kring Lorsch i Sydtyskland har man, i samband med spontana sjukdomsutbrott bland ollonborrlarver förorsakade av *R. popilliae* (här beskriven under namnet *R. melolonthae*), speciellt studerat effekten på ryggradsdjur. Man har dock aldrig kunnat observera någon förhöjd dödlighet, varken hos smågnagare, som i första hand borde drabbas, eller hos andra ryggradsdjur (Krieg 1971).

För histologiska preparationer och renskrift av manuskript tackas hjärtligt Inga-Lill Palmqvist.

Summary

Rickettsiae are in many ways closely associated with insects and some other arthropods. Lice, fleas and ticks are regularly the vectors of epidemic human rickettsial diseases. At least one genus of rickettsiae is clearly pathogenic to arthropods and there are some examples of mutualistic associations too. According to Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, ed. 8 (1974), the order Rickettsiales is divided into three families: Rickettsiaceae, Bartonellaceae and Anaplasmataceae. This paper is dealing with the family Rickettsiaceae. The different associations are discussed with examples from the two important tribes: Rickettsieae and Wolbachieae. The first tribe, with the genera: *Rickettsia, Rochalimea* and *Coxiella,* comprises rickettsiae pathogenic to man and the tribe Wolbachieae, with the genera: *Wolbachia, Symbiotes, Blattabacterium* and *Rickettsiella,* rickettsiae only associated with arthropods.

Microorganisms of the genus *Rickettsia* are the etiological agents of some severe human diseases. The body louse, *Pediculus humanus humanus,* is the transmittor of *R. prowazekii,* the agent of epidemic typhus, and of *Rochalimea quintana,* the trench fever agent. In Scandinavia the body louse is a very rare insect and during the last 100 years only a few cases of epidemic typhus have been observed in this region. The last Swedish epidemic of typhus fever occurred in 1874–75 with about 750 cases. The trench fever has never occurred in Sweden. Fleas, especially *Xenopsylla cheopis,* are transmittors of the agent of murine typhus, *Rickettsia typhi,* and ticks, particularly *Dermacentor andersonii,* are the principal vectors of *R. rickettsii,* agent of Rocky Mountain spotted fever. *Leptotrombidium akamushi,* and other juvenile mites could transmit *R. tsutsugamushi,* etiological agent of the scrub typhus. These rickettsiae transmitted by fleas, ticks and mites are primarily pathogenic to rodents, but man could act as an incidental host. They have never occurred in Sweden.

The four genera of Wolbachieae are represented in Sweden. *Wolbachia pipientis* is regularly occurring in both male and female gonads of the mosquito *Culex pipiens* from different regions of the world, and according to Yen and Barr (1973) the plausible reason for the cytoplasmic imcompability described by Laven (1951). In Sweden this rickettsia has been observed in hibernating females of two *Culex* species: *C. pipiens* (Fig. 6) and *C. torrentium.*

Bedbugs and cockroaches seem to be constantly associated with rickettsiae. The two Swedish genera of bedbugs, *Cimex* and *Oeciacus,* are both harbouring *Symbiotes lectularius.* This rickettsia is found in paired mycetoms in the abdomen of bedbugs of both sexes (Fig. 7), and the females transmit the microorganisms to their offspring transovarially. Supposedly it is a symbiotic relationship, but it is not clearly investigated. The association between *Blattabacterium cuenoti* and different species of cockroaches is a clear case of symbiosis. The cockroaches are depending on the rickettsiae for their normal development (Brooks 1970). These microorganisms are found in specialized cells, mycetocytes, localized in tha fat body (Fig. 8). In some species they occur in distinct lines, in other species the mycetocytes appear to be randomly spread among the fat cells. *Blattabacterium* rickettsiae have been found in every species of cockroaches, where they have been looked for, all over the world, so it was no excitement to observe them in the free-living Swedish species *Ectobius lapponicus* (Fig. 2).

In the last genus, *Rickettsiella,* we find rickettsiae pathogenic to arthropods. Many species have been described, as a rule on criteria of morphology and host specificity. However,

many investigations have been able to clearly demonstrate a marked pleomorphism and low host specificity, so most descriptions seem to be synonyms of *R. popilliae,* the only species accepted by Bergey's Manual (1974). Probably there must be other species of *Rickettsiella,* but the descriptions have to be based on different types of characteristics, like those of biochemistry and immunology. In Sweden rickettsiae belonging to the genus *Rickettsiella* have been found in different species of insects, e.g. the silver fish, *Lepisma saccarina* (Fig. 1 & 10).

Litteratur

Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 1974. 8. uppl. Baltimore (Williams & Wilkins Co.).

Brooks, M. 1970. Comments on the classification on intracellular symbiotes of cockroaches and a description of the species. – J. Inv. Pathol. 16:249–258.

Buchner, P. 1965. Endosymbiosis of animals with plant microorganisms. New York, London & Sydney (John Wiley & Sons, Inc.).

Burgdorfer, W. & Brinton, L. P. 1975. Mechanisms of transovarial infection of spotted fever rickettsiae in ticks. – Ann. N. Y. Acad. Sci 266:61–72.

Busvine, J. 1951. Insects and hygiene. London (Methuen & Co. Ltd.).

Henschen, F. 1962. Sjukdomarnas historia och geografi. Stockholm (Bonniers).

Hertig, M. 1936. The rickettsia, Wolbachia pipientis (gen. et sp. n.) and associated inclusions of the mosquito, Culex pipiens. – Parasitology 28:453–486.

Hertig, M. & Wolbach, S. B. 1924. Studies on rickettsia-like microorganisms in insects. – J. med. Res. 44:329–374.

Horsfall, F. L. & Tamm, I. (eds.). 1965. Viral and rickettsial infections of man. 4. uppl. London (Pitman Medical Publishing Co.).

Huger, A. 1962. Zur Genese der Begleitkristalle bei Rickettsiella-Infektionen von Insekten. – Naturwissenschaften 49:358.

Imms, A. D. 1957. A general textbook of entomology. 9. uppl. London (Methuen & Co. Ltd.).

Ito, S., Vinson, J. W. & McGuire, T. J. Jr. 1975. Murine typhus rickettsiae in the oriental rat flea. – Ann. N. Y. Acad. Sci. 266:35–60.

Krieg, A. 1971. Possible use of rickettsiae for microbial control of insects. – In: Burges, H. D. & Hussey, N. W. (eds.). Microbial control of insects and mites. 173–179. New York & London (Academic Press).

Laven, H. 1951. Reziprok unterschiedliche Kreuzbarkeit von Stechmücken (Culicidae) und ihre Deutung als plasmatische Vererbung. – Z. Indukt. Abstamm. Vererbungsl. 85:118–136.

Marshall, J. F. 1938. The British mosquitos. London (British Mus. Nat. Hist.).

Patton, W. S. & Evans, A. M. 1929. Insects, ticks, mites and venomous animals of medical and veterinary importance. Croydon (H. R. Grubb Ltd.).

Philip, C. B. 1956. Comments on the classification of the order Rickettsiales. – Can. J. Microbiol. 2:261–270.

Riley, W. A. & Johannsen, O. A. 1932. Medical entomology. New York & London (McGraw-Hill Inc.).

Weyer, F. 1968. Extracellular development of rickettsiae. – Acta virol. 12:44–48.

Wisseman, C. L. Jr. 1968. Some biological properties of rickettsiae pathogenic to man. – Zentralbl. Bakt. Parasitenk. Inf. krankh. Hyg. Abt. I. Orig. 206: 299–313.

Yen, J. H. 1975. Transovarial transmission of rickettsia-like microorganisms in mosquitoes. – Ann. N. Y. Acad. Sci. 266:152–161.

Yen, J. H. & Barr, A. R. 1971. New hypotheses of the cause of cytoplasmic incompatibility in Culex pipiens L. – Nature (London) 232:657–658.

Yen, J. H. & Barr, A. R. 1973. The etiological agent of cytoplasmic incompatibility in Culex pipiens. – J. Inv. Pathol. 22:242–250.

Zdrodovskii, P. F. & Golinevich, H. M. 1960. The rickettsial diseases. New York, Oxford, London & Paris (Pergamon Press).